



ЗНАЧЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита,
Российская Федерация

Цель. Определить состав пристеночной микрофлоры толстой кишки в условиях опухолевого процесса и оценить возможность использования этих данных в диагностике рака толстой кишки (РТК).

Материалы и методы. Основная группа включала 75 пациентов, оперированных в Забайкальском краевом онкологическом диспансере по поводу рака толстой кишки, из них 38 мужчин и 37 женщин в возрасте от 20 до 75 лет. Контрольная группа насчитывала 25 человек.

Забор материала основной группы, биоптатов опухолевой ткани и визуально неизменённой слизистой толстой кишки осуществлялся интраоперационно во время удаления опухоли. У пациентов контрольной группы забор материала осуществлялся в процессе колоноскопии. Выявление *Helicobacter pylori* в биоптате слизистой осуществлялось с помощью определения уреазной активности, а так же методом полимеразной цепной реакции. Состав кишечной микробиоты определялся бактериологическим методом.

Результаты. В результате сравнения микробиоты толстой кишки онкологических больных и контрольной группы выявлены статистически значимые отличия количественного состава *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterococcus spp.*, *E. coli* (типичные), *E. coli* (лактозонегативные), *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.* (CNS), *Candida spp.* Более того, выявлена четкая тенденция изменения уровня определённых микроорганизмов (*Bifidobacterium spp.*, *E. coli* (типичные), *Clostridium spp.*) при сравнении слизистой здорового человека, неизменённой слизистой больного колоректальным раком, опухолевой ткани. Выявлена статистически значимая зависимость уровня микроорганизмов от пола пациента, а также от формы роста опухоли.

Заключение. Выявлена достоверная связь между клинико-морфологическими характеристиками злокачественной опухоли толстой кишки и составом кишечной микробиоты. Установленные в ходе исследования микробиологические особенности, возникающие именно в условиях РТК, могут служить дополнительным диагностическим маркером при выявлении злокачественной опухоли.

Ключевые слова: рак толстой кишки, *Helicobacter pylori*, кишечная микробиота, биоптат толстой кишки, опухолевая ткань

Objective. To determine the composition of the the parietal microflora of the colon under the condition of a tumor process and to assess the possibility of using these data from this study in the diagnosis of the colon cancer.

Methods. The main group included patients (n=75) operated on in the Trans-Baikal Regional Oncology Center for the colon cancer. Among them are 38 men and 37 women aged 20 to 75 years. Control group consisted of 25 patients.

The material of the main group, biopsies of tumor tissue and visually unchanged colon mucosa was taken intraoperatively during tumor removal. In patients of the control group, the material was taken during the colonoscopy. process. The detection of *Helicobacter pylori* in the biopsy of the mucous membrane was carried out by determining the urease activity, as well as by the method of polymerase chain reaction. The composition of the intestinal microbiota was determined by the bacteriological method.

Results. As a result of comparison of the colon microbiota of the cancer patients and the control group, statistically significant differences in the quantitative composition of *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterococcus spp.*, *E. coli* (typical), *E. coli* (lactose-negative), *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.* (CNS), *Candida spp.* were revealed. Moreover, a clear tendency of changes in the level of certain microorganisms (*Bifidobacterium spp.*, *E. coli* (typical), *Clostridium sp.*) was detected when comparing the mucous membrane of a healthy person, unchanged mucous membrane of a patient with colorectal cancer, tumor tissue. A statistically significant dependence of the level of microorganisms on the sex of a patient, as well as the form of tumor growth, was revealed.

Conclusion. Thus, a reliable correlation between the clinical and morphological characterization of the colon malignant tumor and the composition of the intestinal microbiota has been revealed. The microbiological features established within in the course of the study, which arise precisely under the conditions of colon cancer, can be used as an additional diagnostic marker in the diagnosis of a malignant process.

Keywords: colon cancer, *Helicobacter pylori*, intestinal microbiota, colon biopsy, tumor tissue



Научная новизна статьи

Достоверно подтверждено изменение количественного состава кишечной микробиоты по мере трансформации слизистой в злокачественную опухолевую ткань при раке толстой кишки, а также выявления ассоциации конкретных микроорганизмов с полом пациента и формой роста опухоли. Состояние кишечной микробиоты может служить перспективным диагностическим маркером при выявлении злокачественной опухоли.

What this paper adds

It was found that the quantitative composition of the intestinal microbiota during the transformation into mucous and malignant tumor tissue in colon cancer and the correlation of specific microorganisms with the patient's gender and the form of tumor growth. The state of the intestinal microbiota may represent a promising diagnostic marker for the detection of a malignant tumor.

Введение

Диагностика рака толстой кишки (РТК) представляет значительные трудности, так как опухоль проявляет себя клинически на поздних стадиях. В толстой кишке человека существует много видов микроорганизмов, образующих симбиоз с клетками кишечника для поддержания его нормальной функции. Некоторые бактерии обладают собственным канцерогенным потенциалом. Например, класс токсинов, выделяемых из *E. coli* известен как токсины гибели клеток (CDT). Они воздействуют непосредственно на эпителиальные клетки кишечника и вызывают ускорение пролиферации, что в конечном итоге приводит к злокачественной трансформации клеток. *Enterococcus faecalis* разрушает ДНК через свободные радикалы, такие как активный кислород и активный азот [1]. ЕТВФ — токсин, выделяемый *Bacteroides fragilis*, уже ассоциирован с раком толстой кишки. В сыворотках пациентов с раком толстой кишки обнаружены высокие уровни антител против *Fusobacterium* IgA и IgG [2]. Также было обнаружено, что бактерии *Salmonella enterica* могут модулировать иммунный ответ хозяина, способствуя канцерогенезу за счёт повреждения ДНК. В свою очередь, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* проявляют антиканцерогенную активность благодаря потенциальным физиологическим механизмам, обычно ко-зависимым и специфичным для соответствующего штамма [3].

Инфекция *Helicobacter pylori* (НР) требует не меньшего внимания и продолжает оставаться серьёзной проблемой общественного здравоохранения во всём мире [4]. НР признан канцерогеном человека I класса, по данным Международного агентства по исследованию рака. Существуют различные методы исследования, в том числе и ПЦР тканей толстой кишки, которые подтверждают или отвергают корреляцию между НР и колоректальными новообразованиями [5, 6]. Результаты двух метаанализов выявили значительное увеличение вероятности колоректального рака (КРР) на 30-50% среди лиц с признаками текущей или перенесённой инфекции НР [7].

Некоторые канцерогенные механизмы

бактерий могут включать множество различных сигнальных путей. Их взаимодействия и комбинации приводят в конечном итоге к КРР. Из результатов анализа литературных данных следует, что недостаточно изучен вопрос связи клинко-морфологических характеристик опухолевого процесса и состава кишечной микробиоты, а также наличия НР в толстой кишке как фактора риска для развития рака толстой кишки. Столь многочисленные, часто противоречивые сведения послужили поводом к настоящему исследованию.

Цель. Определить состав пристеночной микрофлоры толстой кишки в условиях опухолевого процесса и оценить возможность использования этих данных в диагностике рака толстой кишки.

Материал и методы

Основная группа включала 75 пациентов, оперированных в Забайкальском краевом онкологическом диспансере по поводу РТК, из них 38 мужчин и 37 женщин в возрасте от 20 до 75 лет. Средний возраст пациентов составил $57,7 \pm 3,8$ года ($M \pm \sigma$). Контрольную группу в количестве 25 человек, 13 мужчин и 12 женщин, составили пациенты с хроническим геморроем вне обострения. Средний возраст пациентов контрольной группы $56,4 \pm 11,2$ года ($M \pm \sigma$).

Забор материала основной группы, биоптатов опухолевой ткани и визуально неизменной слизистой толстой кишки осуществлялся интраоперационно во время удаления опухоли: первый биоптат был представлен опухолевой тканью, второй — визуально неизменной слизистой толстой кишки проксимальнее опухоли на 10 см. У пациентов контрольной группы забор материала осуществлялся в процессе колоноскопии. Выявление хеликобактерной инфекции в биоптате слизистой осуществлялось с помощью определения уреазной активности тест-системой ХЕЛПИЛ, а также методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени (PCR-RT). Состав кишечной микробиоты определялся

бактериологическим методом, использованием стандартных тест-систем StaphyTest, StreptoTest и EnteroTest (LaChema, Чехия).

Статистика

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы Statistica версии 10.0 (STA999K347156-W).

Проверка нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка (таблица 1).

Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами при нормальном распределении данных использовался параметрический критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения переменных, а также при сравнении малых выборок, использовали непараметрический ранговый критерий Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением групп по критерию Манна-Уитни.

Сила корреляции оценивалась, как статистически значимая при $p < 0,05$. Для анализа корреляционной связи между исследуемыми признаками применялся коэффициент корреляции Пирсона (для нормально распределенных переменных) и коэффициент корреляции Спирмена (если распределение переменных отличалось от нормального). Сила корреляционной связи между признаками оценивалась по коэффициенту r .

Результаты

Все пациенты соответствовали критериям отбора. В сравнительном анализе основной и контрольной групп участвовали пациенты

с одинаковой локализацией места взятия биопсийного материала. В ходе исследования у пациентов в толстой кишке выявлены следующие микроорганизмы: *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterococcus spp.*, *E. coli* (типичные), *E. coli* (гемолитические), *E. coli* (лактозонегативные), *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp. (CNS)*, *Candida spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Helicobacter pylori* (рис. 1).

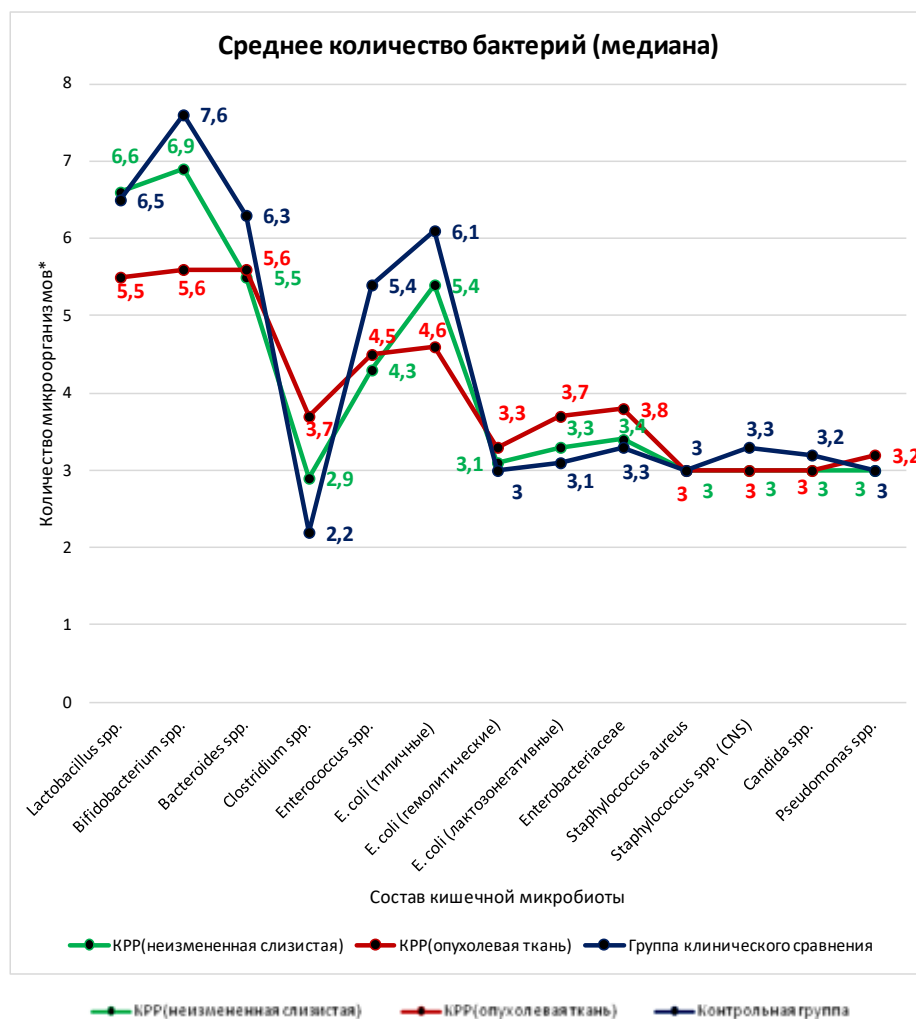
В результате сравнения микробиоты толстой кишки онкологических больных и контрольной группы, выявлены статистически значимые отличия количественного состава *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterococcus spp.*, *E. coli* (типичные), *E. coli* (лактозонегативные), *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp. (CNS)*, *Candida spp.* У пациентов с раком толстой кишки в неизмененной слизистой толстой кишки *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *E. coli* (типичные) оказалось больше, а *E. coli* (гемолитические), *E. coli* (лактозонегативные), *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* меньше, чем в опухолевой ткани (таблица 2).

Более того, выявлены четкие изменения уровня определенных микроорганизмов (*Bifidobacterium spp.*, *E. coli* (типичные), *Clostridium spp.*) при сравнении слизистой здорового человека, неизмененной слизистой больного КРР, опухолевой ткани. В среднем, у здоровых людей уровень таких сравниваемых микроорганизмов, как *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, был выше, а *Clostridium spp.* ниже, чем у основной группы (рис. 2), что является статистически значимым ($p < 0,05$). Изменение количественного состава указанных бактерий в том или ином направлении может служить дополнительным диагностическим маркером рака толстой кишки.

Таблица 1

Проверка нормальности распределения значений кишечной микробиоты больных РТК и контрольной группы

Микроорганизмы	Больные РТК		Контрольная группа
	Неизмененная слизистая оболочка	Опухолевая ткань	
<i>Lactobacillus spp.</i>	<0,0001	0,0007	0,002
<i>Bifidobacterium spp.</i>	<0,0001	0,0001	0,067
<i>Bacteroides spp.</i>	0,0006	<0,0001	0,012
<i>Clostridium spp.</i>	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<i>Enterococcus spp.</i>	<0,0001	<0,0001	0,028
<i>E. coli</i> (типичные)	<0,0001	<0,0001	0,0003
<i>E. coli</i> (гемолитические)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<i>E. coli</i> (лактозонегативные)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<i>Enterobacteriaceae</i>	<0,0001	<0,0001	0,028
<i>Pseudomonas spp.</i>	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<i>Staphylococcus aureus</i>	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<i>Staphylococcus spp. (CNS)</i>	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<i>Candida spp.</i>	<0,0001	<0,0001	<0,0001



Примечание: * — количество микроорганизмов в 1 грамме биоптата ($\lg=10^1$ КОЕ/г).

Рис. 1. Среднее количество исследуемых бактерий толстой кишки у основной и контрольной групп.

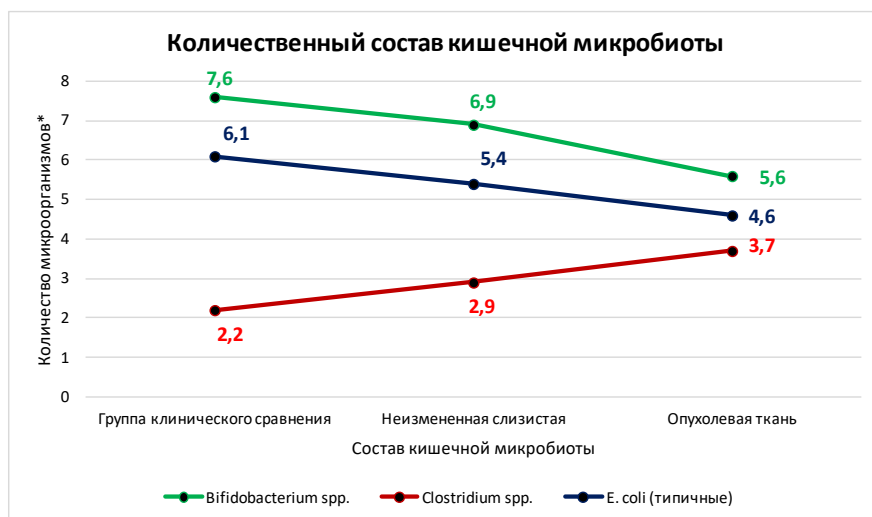
Таблица 2

Состав кишечной микрофлоры (Ме [Q1-Q2]) больных РТК и контрольной группы (количество микроорганизмов в 1 г биоптата ($\lg=10^1$ КОЕ/г))

Микроорганизмы	Больные РТК		Контрольная группа (3)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	Неизмененная слизистая оболочка (1)	Опухолевая ткань (2)				
<i>Lactobacillus spp.</i>	6,6 [6,0-8,0]	5,5 [5,0-6,0]	8,2 [7,0-9,0]	0,003	0,003	0,002
<i>Bifidobacterium spp.</i>	6,9 [6,0-8,0]	5,6 [5,0-7,0]	7,6 [6,0-8,0]	0,001	0,026	0,001
<i>Clostridium spp.</i>	2,9 [2,0-3,0]	3,7 [2,0-5,0]	2,2 [2,0-3,0]	0,004	0,001	0,001
<i>E. coli</i> (типичные)	5,4 [5,0-6,0]	4,6 [3,0-6,0]	6,1 [6,0-7,0]	0,001	0,049	0,009
<i>E. coli</i> (гемолитические)	3,1 [3,0-4,0]	3,3 [3,0-6,0]	3,0 [3,0-3,0]	0,003	0,05	0,042
<i>E. coli</i> (лактозонегативные)	3,3 [3,0-4,0]	3,7 [3,0-4,0]	3,1 [3,0-4,0]	0,004	0,05	0,002
<i>Enterobacteriaceae</i>	5,4 [4,0-6,0]	5,8 [3,0-6,0]	5,8 [5,0-6,0]	0,001	0,001	0,029
<i>Pseudomonas spp.</i>	3,0 [3,0-3,0]	3,2 [3,0-4,0]	3,0 [3,0-3,0]	0,008	0,05	0,05
<i>Staphylococcus spp. (CNS)</i>	3,0 [3,0-3,0]	3,0 [3,0-3,0]	3,3 [3,0-4,0]	0,05	0,002	0,002
<i>Candida spp.</i>	2,8 [2,0-3,0]	3,2 [3,0-4,0]	3,0 [3,0-4,0]	0,002	<0,0001	0,002

Выявлена статистически значимая зависимость уровня микроорганизмов от пола пациента, а также формы роста опухоли. Установлена статистически достоверная связь между мужским полом больных раком толстой кишки и

наличием у них *Lactobacillus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *E. coli* (типичные) ($p<0,05$) (таблицы 3, 4), между *E. coli* (гемолитические), *Enterobacteriaceae* и формой роста опухоли (таблица 5).



Примечание: * — количество микроорганизма в 1 грамме биоптата ($\lg=10^1$ КОЕ/г).

Рис. 2. Количественный состав кишечной микробиоты.

В контрольной группе выявлена статистически достоверная связь между женским полом и наличием *Bacteroides spp.* в слизистой толстой кишки (коэффициент корреляции Спирмена 0,467, Гамма-корреляции 0,667, Тау Кендалла 0,425, $p=0,03$).

Обсуждение

На современном этапе развития науки совершенно очевидно, что прогнозирование рака толстой кишки на основе кишечной микро-

биоты может обеспечить неинвазивную диагностику злокачественного процесса с высокой точностью. В последние несколько десятилетий неоднократно подтверждалась роль *Enterococcus faecalis*, *E. Coli*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus bovis* / *Streptococcus gallolyticus*, *Fusobacterium nucleatum*, *H. pylori*, *Salmonella enterica* в развитии рака толстой кишки при непосредственном или опосредованном воздействии на организм человека. Также установлено, что *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* обладают способностью препятствовать канцерогенезу в толстой кишке [3, 8, 9].

Таблица 3

Неизменённая слизистая мужчин с раком толстой кишки

Микроорганизмы	Коэффициент корреляции			P
	Спирмена	Гамма	Тау Кендалла	
<i>Lactobacillus spp.</i>	-0,403	-0,566	-0,363	0,001
<i>Bifidobacterium spp.</i>	-0,342	-0,482	-0,309	0,004
<i>Bacteroides</i>	-0,319	-0,425	-0,284	0,007

Таблица 4

Опухолевая ткань мужчин с раком толстой кишки

Микроорганизмы	Коэффициент корреляции			P
	Спирмена	Гамма	Тау Кендалла	
<i>Lactobacillus spp.</i>	-0,240	-0,347	-0,217	0,046
<i>E. coli (типичные)</i>	-0,260	-0,372	-0,236	0,031
<i>Bacteroides</i>	-0,337	-0,471	-0,304	0,004

Таблица 5

Опухолевая ткань пациентов с раком толстой кишки

Микроорганизмы	Коэффициент корреляции			P
	Спирмена	Гамма	Тау Кендалла	
Экзофитная форма роста опухоли				
<i>E. coli (гемолитические)</i>	0,309	0,629	0,303	0,05
Инфильтративно-язвенная форма роста опухоли				
<i>Enterobacteriaceae</i>	0.349	0.756	0.328	0.01

Основными критериями были количественный и качественный состав кишечной микробиоты и выделяемые ими биологические вещества [2, 10, 11]. При исследовании конкретно биопсийного материала у пациентов с раком толстой кишки выявлено, что 10 микроорганизмов (*Escherichia / Shigella*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Oribacterium*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Neisseria*, *Porphyromonas* и *Akkermansia*) значительно различались между опухолью и визуально не изменённой слизистой толстой кишки ($p < 0,05$) [12, 13]. По результатам настоящего исследования впервые дополнительно выявлено превалирование в опухолевой ткани *Clostridium spp.*, *Pseudomonas spp.* в сравнении с визуально не изменённой слизистой. Проведено сравнение количественного и качественного состава микробиоты здорового человека с каждым участком (опухолевая ткань и неизменённая слизистая) в отдельности. Установлено, что имеет место различие количественного состава между микробиотой здорового человека и неизменённой слизистой (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterococcus spp.*, *E. coli*, *Staphylococcus spp.* (CNS), *Candida spp.* ($p < 0,05$), *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterococcus spp.*, *E. coli*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.* (CNS), *Candida spp.* ($p < 0,05$)). Достоверно ($p < 0,05$) прослеживается рост количества *Clostridium spp.* и снижение *Bifidobacterium spp.*, *E. coli* в толстой кишке в процессе трансформации слизистой здорового человека в злокачественную опухоль. Вместе с тем *Staphylococcus spp.* (CNS), *Candida spp.* практически отсутствуют в опухолевой ткани или обнаружены там в ничтожном количестве, что напрямую может быть связано с клеточным иммунитетом. Возникает закономерный вопрос: что является триггерным фактором указанных изменений? Пока это остаётся неясным и требует дальнейшего изучения: злокачественная трансформация слизистой толстой кишки способствует изменению состава микробиоты и их усиленному канцерогенному воздействию или наоборот?

Научной новизной нашего исследования является оценка зависимости уровня микроорганизмов от пола пациента, а также от формы роста опухоли. Дополнительным диагностическим маркером злокачественной опухоли у мужчин является наличие высокого уровня *Lactobacillus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *E. coli* (типичные) ($p < 0,05$). В свою очередь *E. coli* (гемолитические) чаще ассоциирована с экзофитной опухолью, а *Enterobacteriaceae* — с эндофитной. Каковы биологические механизмы, объясняющие выявленные закономерности, пока остаётся неизвестным.

Особенно активно исследуется возможное участие НР в колоректальном канцерогенезе. Рассматривается два основных механизма, способствующие развитию рака толстой кишки на фоне НР — непосредственно прямое или косвенное воздействие НР на ткань толстой кишки [14,15]. Предполагается, что в условиях инфекции НР на развитие рака влияют: штамм НР [14], расовая принадлежность, женский пол [6], место локализации НР в кишке [15].

Вместе с тем в ряде исследований, посвященных данной тематике, достоверной зависимости развития рака толстой кишки на фоне НР не выявлено [6]. Также не изучен вопрос взаимодействия НР с окружающими микроорганизмами — вопрос микробного соседства в толстой кишке как фактора риска для развития КРР.

В нашем исследовании выявлено, что у 4 из 7 пациентов совместно с НР преобладают *Lactobacillus spp.* ($6,0 \pm 0,41$ lg), *Bifidobacterium spp.* ($6,57 \pm 0,46$ lg), *E. coli* ($5,23 \pm 0,35$ lg) в сравнении с тканью без НР (*Lactobacillus spp.* ($5,0 \pm 0,32$ lg), *Bifidobacterium spp.* ($5,38 \pm 0,40$ lg), *E. coli* ($3,38 \pm 0,30$ lg)). В свою очередь, *Clostridium spp.* ($2,85 \pm 0,45$ lg) больше в не инфицированной НР ткани, чем в инфицированной (*Clostridium spp.* ($3,38 \pm 0,32$ lg)). Принимая во внимание, по результатам собственного исследования, низкий уровень встречаемости НР в условиях рака толстой кишки, логично предположить, что опухоль с помощью прямых или косвенных патогенетических механизмов способствует существованию НР в кишке.

Выводы

Достоверно установлено изменение количественного и качественного состава кишечной микробиоты в слизистой оболочке и опухолевой ткани при РТК, а также выявлена ассоциация некоторых микроорганизмов с полом пациента и формой роста опухоли.

Вышеуказанные микробиологические особенности, возникающие именно в условиях РТК, могут служить дополнительным диагностическим маркером при выявлении злокачественной опухоли.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Читинской государственной медицинской академии Минздрава России. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты.**Одобрение комитета по этике**

Исследование одобрено этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dai Z, Zhang J, Wu Q, Chen J, Liu J, Wang L, Chen C, Xu J, Zhang H, Shi C, Li Z, Fang H, Lin C, Tang D, Wang D. The role of microbiota in the development of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2019 Oct 15;145(8):2032-41. doi: 10.1002/ijc.32017
2. Hernández-Luna MA, López-Briones S, Luria-Pérez R. The four horsemen in colon cancer. *J Oncol*. 2019 Sep 29;2019:5636272. doi: 10.1155/2019/5636272
3. Bahmani S, Azarpira N, Moazamian E. Anti-colon cancer activity of Bifidobacterium metabolites on colon cancer cell line SW742. *Turk J Gastroenterol*. 2019 Sep;30(9):835-42. doi: 10.5152/tjg.2019.18451
4. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global prevalence of helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):420-29. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
5. Butt J, Epplein M. Helicobacter pylori and colorectal cancer-A bacterium going abroad? *PLoS Pathog*. 2019 Aug 8;15(8):e1007861. doi: 10.1371/journal.ppat.1007861
6. Волков СВ, Лобанов СЛ. Критерии клинической агрессивности колоректального рака. *Забайкал Мед Вестн*. 2018;(2):69-76. <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2018-god/kriterii-klinicheskoy-agressivnosti-kolorektalnogo-raka>
7. Kountouras J, Kapetanakis N, Polyzos SA, Katsinelos P, Gavalas E, Tzivras D, Zeglinas C, Kountouras C, Vardaka E, Stefanidis E, Kazakos E. Active Helicobacter pylori infection is a risk factor for colorectal mucosa: early and advanced colonic neoplasm sequence. *Gut Liver*. 2017 Sep 15;11(5):733-34. doi: 10.5009/gnl16389
8. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015 Nov 27;350(6264):1084-89. doi: 10.1126/science.aac4255
9. Wei Y, Li F, Li L, Huang L, Li Q. Genetic and biochemical characterization of an exopolysaccharide with *in vitro* antitumoral activity produced by *Lactobacillus fermentum* YL-11. *Front Microbiol*. 2019 Dec 17;10:2898. doi: 10.3389/fmicb.2019.02898
10. Dai Z, Zhang J, Wu Q, Chen J, Liu J, Wang L, Chen C, Xu J, Zhang H, Shi C, Li Z, Fang H, Lin C, Tang D, Wang D. The role of microbiota in the development of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2019

- Oct 15;145(8):2032-41. doi: 10.1002/ijc.32017
11. Zamani S, Taslimi R, Sarabi A, Jaseemi S, Sechi LA, Feizabadi MM. Enterotoxigenic Bacteroides fragilis: a possible etiological candidate for bacterially-induced colorectal precancerous and cancerous lesions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Jan 17;9:449. doi: 10.3389/fcimb.2019.00449
12. Sheng QS, He KX, Li JJ, Zhong ZF, Wang FX, Pan LL, Lin JJ. Comparison of gut microbiome in human colorectal cancer in paired tumor and adjacent normal tissues. *Onco Targets Ther*. 2020 Jan 21;13:635-46. doi: 10.2147/OTT.S218004
13. Zorron Cheng Tao Pu L, Yamamoto K, Honda T, Nakamura M, Yamamura T, Hattori S, Burt AD, Singh R, Hirooka Y, Fujishiro M. Microbiota profile is different for early and invasive colorectal cancer and is consistent throughout the colon. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct 23;35(3):433-37. doi: 10.1111/jgh.14868
14. Butt J, Varga MG, Blot WJ, Teras L, Visvanathan K, Le Marchand L, Haiman C, Chen Y, Bao Y, Sesso HD, Wassertheil-Smoller S, Ho GYF, Tinker LE, Peek RM, Potter JD, Cover TL, Hendrix LH, Huang LC, Hyslop T, Um C, Grodstein F, Song M, Zeleniuch-Jacquotte A, Berndt S, Hildesheim A, Waterboer T, Pawlita M, Epplein M. Serologic response to helicobacter pylori proteins associated with risk of colorectal cancer among diverse populations in the United States. *Gastroenterology*. 2019 Jan;156(1):175-86.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.054
15. Changxi C, Mao Y, Du J, Xu Y, Zhu Z, Cao H. Helicobacter pylori infection associated with an increased risk of colorectal adenomatous polyps in the Chinese population. *BMC Gastroenterol*. 2019 Jan 21;19(1):14. doi: 10.1186/s12876-018-0918-4

REFERENCES

1. Dai Z, Zhang J, Wu Q, Chen J, Liu J, Wang L, Chen C, Xu J, Zhang H, Shi C, Li Z, Fang H, Lin C, Tang D, Wang D. The role of microbiota in the development of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2019 Oct 15;145(8):2032-41. doi: 10.1002/ijc.32017
2. Hernández-Luna MA, López-Briones S, Luria-Pérez R. The four horsemen in colon cancer. *J Oncol*. 2019 Sep 29;2019:5636272. doi: 10.1155/2019/5636272
3. Bahmani S, Azarpira N, Moazamian E. Anti-colon cancer activity of Bifidobacterium metabolites on colon cancer cell line SW742. *Turk J Gastroenterol*. 2019 Sep;30(9):835-42. doi: 10.5152/tjg.2019.18451
4. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global prevalence of helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):420-29. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
5. Butt J, Epplein M. Helicobacter pylori and colorectal cancer-A bacterium going abroad? *PLoS Pathog*. 2019 Aug 8;15(8):e1007861. doi: 10.1371/journal.ppat.1007861
6. Volkov SV, Lobanov SL. Criteria of clinical aggressiveness of colorectal cancer. *Zabajkal Med Vestn*. 2018;(2):69-76. <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2018-god/kriterii-klinicheskoy-agressivnosti-kolorektalnogo-raka> (In Russ.)
7. Kountouras J, Kapetanakis N, Polyzos SA,

- Katsinelos P, Gavalas E, Tzivras D, Zeglinas C, Kountouras C, Vardaka E, Stefanidis E, Kazakos E. Active *Helicobacter pylori* infection is a risk factor for colorectal mucosa: early and advanced colonic neoplasm sequence. *Gut Liver*. 2017 Sep 15;11(5):733-34. doi: 10.5009/gnl16389
8. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015 Nov 27;350(6264):1084-89. doi: 10.1126/science.aac4255
9. Wei Y, Li F, Li L, Huang L, Li Q. Genetic and biochemical characterization of an exopolysaccharide with *in vitro* antitumoral activity produced by *Lactobacillus fermentum* YL-11. *Front Microbiol*. 2019 Dec 17;10:2898. doi: 10.3389/fmicb.2019.02898
10. Dai Z, Zhang J, Wu Q, Chen J, Liu J, Wang L, Chen C, Xu J, Zhang H, Shi C, Li Z, Fang H, Lin C, Tang D, Wang D. The role of microbiota in the development of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2019 Oct 15;145(8):2032-41. doi: 10.1002/ijc.32017
11. Zamani S, Taslimi R, Sarabi A, Jasemi S, Sechi LA, Feizabadi MM. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a possible etiological candidate for bacterially-induced colorectal precancerous and cancerous lesions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Jan 17;9:449. doi: 10.3389/fcimb.2019.00449

Адрес для корреспонденции

672090, Российская Федерация,
г. Чита, ул. Горького, 39 а,
Читинская государственная
медицинская академия Минздрава России,
кафедра онкологии,
тел.: +7 924 370-99-65,
e-mail: vsv_19@mail.ru,
Волков Степан Владимирович

Сведения об авторах

Волков Степан Владимирович, ассистент, кафедра онкологии, Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Российская Федерация. <https://orcid.org/0000-0002-8696-9562>

Лобанов Сергей Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом урологии, Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Российская Федерация. <http://orcid.org/0000-0003-1665-3754>

Дутова Анастасия Алексеевна, к.м.н., старший научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики, НИИ молекулярной медицины, Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Российская Федерация. <http://orcid.org/0000-0001-8285-6061>

Эрдынеева Бэлигма Сампиловна, к.б.н., ассистент, кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии, Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Российская Федерация. <http://orcid.org/0000-0003-3035-7900>

Информация о статье

Поступила 10 марта 2020 г.
Принята в печать 19 апреля 2021 г.
Доступна на сайте 1 июля 2021 г.

12. Sheng QS, He KX, Li JJ, Zhong ZF, Wang FX, Pan LL, Lin JJ. Comparison of gut microbiome in human colorectal cancer in paired tumor and adjacent normal tissues. *Onco Targets Ther*. 2020 Jan 21;13:635-46. doi: 10.2147/OTT.S218004
13. Zorron Cheng Tao Pu L, Yamamoto K, Honda T, Nakamura M, Yamamura T, Hattori S, Burt AD, Singh R, Hirooka Y, Fujishiro M. Microbiota profile is different for early and invasive colorectal cancer and is consistent throughout the colon. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct 23;35(3):433-37. doi: 10.1111/jgh.14868
14. Butt J, Varga MG, Blot WJ, Teras L, Visvanathan K, Le Marchand L, Haiman C, Chen Y, Bao Y, Sesso HD, Wassertheil-Smoller S, Ho GYF, Tinker LE, Peek RM, Potter JD, Cover TL, Hendrix LH, Huang LC, Hyslop T, Um C, Grodstein F, Song M, Zeleniuch-Jacquotte A, Berndt S, Hildesheim A, Waterboer T, Pawlita M, Epplein M. Serologic response to *helicobacter pylori* proteins associated with risk of colorectal cancer among diverse populations in the United States. *Gastroenterology*. 2019 Jan;156(1):175-86.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.054
15. Changxi C, Mao Y, Du J, Xu Y, Zhu Z, Cao H. *Helicobacter pylori* infection associated with an increased risk of colorectal adenomatous polyps in the Chinese population. *BMC Gastroenterol*. 2019 Jan 21;19(1):14. doi: 10.1186/s12876-018-0918-4

Address for correspondence

672090, Russian Federation,
Chita, Gor'kii Str., 39a,
Chita State Medical Academy
of the Ministry of Health of Russia,
Oncology Department
tel.: +7 924 370-99-65,
e-mail: vsv_19@mail.ru,
Volkov Stepan V.

Information about the authors

Volkov Stepan V., Assistant, the Oncology Department, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Chita, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-8696-9562>

Lobanov Sergey L., MD, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery with the Course of Urology, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Chita, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0003-1665-3754>

Dutova Anastasiya A., PhD, Senior Researcher, the Laboratory of Molecular Genetics, RI of the Molecular Medicine, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Chita, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0001-8285-6061>

Erdineyeva Beligma S., PhD, Assistant, the Department of Microbiology, Virology, Immunology, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Chita, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0003-3035-7900>

Article history

Arrived: 10 March 2020
Accepted for publication: 14 June 2021
Available online: 1 July 2021